

CARACTERIZACIÓN DE INFECCIONES EN ADULTOS *POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO-RESISTENTE (SAMR)* EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD DE IV NIVEL, BARRANQUILLA 2016



Dra. Sily Savel del Carmen Maestre Zabala
Dr. Luis Carlos Henao Cabarcas
Estudiantes 3er año de Medicina Interna

Dr. Dinno Fernández Chica
Asesor Científico

Dr. Jesús Iglesias Acosta
Asesor Metodológico

**UNIVERSIDAD LIBRE DE BARRANQUILLA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BARRANQUILLA, COLOMBIA
2017**

Nota de aceptación

Jurado

Jurado

Jurado

Barranquilla, agosto de 2017

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. EL PROBLEMA _____	5
1.1. ANTECEDENTES _____	5
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____	8
1.3. JUSTIFICACIÓN _____	9
2. OBJETIVOS _____	10
2.1. OBJETIVO GENERAL _____	10
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS _____	10
3. MARCO TEÓRICO _____	11
3.1. STAPHYLOCOCCUS AUREUS _____	11
3.2. PATOGENIA _____	12
3.3 MECANISMOS DE RESISTENCIA _____	13
3.4 STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO-RESISTENTE (SAMR) _____	14
3.5 FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIONES POR SARM _____	15
3.5 EPIDEMIOLOGÍA _____	15
3.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE INFECCIONES POR S. AUREUS _____	16
3.7 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR S. AUREUS METICILINO-RESISTENTE (SAMR) _____	17
4. ASPECTOS METODOLÓGICOS _____	19
4.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN _____	19
4.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN _____	19
4.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA, TIPO DE MUESTREO _____	19
4.4 PROCEDIMIENTOS GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN. _____	20
4.4.1 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS _____	20
4.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS _____	20
5. RESULTADOS _____	22
6. DISCUSIÓN _____	36
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES _____	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	39

ANEXOS	44
ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	44
ANEXO 2. PRESUPUESTO	45

1. EL PROBLEMA

1.1. ANTECEDENTES

La resistencia bacteriana en el mundo y en Colombia continúa aumentando a pesar de las estrategias de control de antibióticos e infecciones, el problema se ha evidenciado de manera importante por la presencia de bacterias resistentes en los hospitales de mediana y alta complejidad (1, 2). Los patógenos relacionados a las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) con las más altas tasas de resistencia corresponden a bacterias como el *Staphylococcus aureus* (3) y los *Enterococcus spp* (4), *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* (5), *Pseudomonas spp* y *Acinetobacter baumannii* (6). Este grupo de bacterias constituyen un importante problema de salud, que se ha incrementado y diseminado rápidamente en todo el mundo (7), este fenómeno ha conducido a que múltiples entidades como la Asamblea Mundial de la Salud (1998) y la Organización Mundial de Salud OMS (2001) lo hayan señalado como un problema de salud pública y solicitaran a los países miembros la adopción de medidas de uso adecuado de antimicrobianos y otras prácticas para prevenir la diseminación de gérmenes patógenos resistentes en la estrategia mundial de contención de resistencia a antimicrobianos (8).

El *S.aureus metilino-resistente* es uno de los gérmenes de mayor impacto debido a la fortaleza que pueden presentar a múltiples antibióticos y la frecuencia de aislamiento en hospitalización y unidades de cuidados intensivos, en los años 1997-2000 la tasa de infección reportada fue 28% y para el 2006 de 61% con cambios en el clon de comunidad y diferencias en susceptibilidad antibiótica (9), para el año 2015 la tasa de resistencia en Colombia fue de 33,7% con predominio del clon comunitario (10), mientras las tasas norteamericanas reportan infecciones intrahospitalarias por *S.aureus* en un 11,8%, siendo el *S.aureus metilino-resistente* el causante del 50% de infecciones en torrente sanguíneo (11).

En Colombia existen múltiples estudios sobre resistencia bacteriana en gram positivos, caracterizaciones epidemiológicas y moleculares como identificación de clones; en los últimos años se realizó un estudio multicéntrico en instituciones de tercer nivel donde pretendieron caracterizar, desde el punto de vista clínico, epidemiológico, microbiológico y genético, las infecciones por SAMR, en los resultados la infección por SAMR-AH represento el 73% frente al

26.4% infecciones por SAMR-AC, lo más frecuente fue la bacteremia y los abscesos cutáneos, en la evaluación de riesgos asociados a la mortalidad encontrando una asociación con la presencia de la *Leucociddin panton valentain* (PVL+) y predominio del clon chileno en un 64%, USA300 26,3% y en menor proporción el pediátrico 1,6%, confirmando que en Colombia como en el resto del mundo el *S. aureus* *meticilino-resistente* constituye un agente importante de infecciones intrahospitalarias y un problema de salud pública (12). La resistencia a los antimicrobianos es una de las características que dificulta el control de *S. aureus* en el medio hospitalario (13, 14). *S. aureus* *resistente a la meticilina* (SARM) se asocia con peores desenlaces clínicos durante la hospitalización (15, 16) y después del alta hospitalaria (17). En nuestro medio existe una frecuencia elevada de este microorganismo (18). La información producto de sistemas de vigilancia, estima la resistencia de *S. aureus* *a la meticilina* en 32,9% y lo posiciona como el principal Gram positivo causante de infección en pacientes críticos y como uno de los tres principales microorganismos en las unidades de cuidados intensivos, con una frecuencia de 12,15% (19).

Así mismo el primer estudio publicado en Colombia de caracterización molecular de *S. aureus* *resistente a meticilina* se llevó a cabo entre 1996 y 1998, como parte de una estrategia global de vigilancia de la resistencia, con muestras de hospitales de Bogotá y Manizales. En ese trabajo la tipificación molecular mostró que todos los aislamientos compartían propiedades idénticas a las de un solo clon, el denominado Clon pediátrico, que había sido descrito en los años 90 en Europa, Nueva York y Sur América. Sin embargo, los aislamientos de Colombia diferían del Clon pediátrico en su amplia resistencia a muchos medicamentos y en que provenían de pacientes de todas las edades (20). En el año 2005, Cruz y colaboradores (21) evaluaron 200 muestras de MRSA recolectadas entre 2001 y 2003, provenientes en su mayoría de hospitales de Bogotá y Cali (48% y 45%, respectivamente); estos autores no detectaron el Clon pediátrico, sino solamente el denominado Clon chileno. Este fue el primer reporte de dicho clon en Colombia, lo cual, según los autores, indicaba un cambio en la población genética de MRSA en el país.

Recientemente, Álvarez y colaboradores (22) hicieron el primer reporte de CA-MRSA en Colombia; posteriormente Cortés y colaboradores (23), en un estudio realizado en Bogotá, a partir de una base de datos de aislamientos ambulatorios de los años 2001 a 2005, reportaron la presencia de *S. aureus* sugestivo de presentar un perfil de CA-MRSA, hecho que tiene implicaciones

importantes en salud pública. Además, en 2008 se documentó la presencia de CA-MRSA en varias instituciones hospitalarias de Bogotá (24, 25).

En otras capitales, como Medellín, que tienen hospitales de alta complejidad, solo se conoce un estudio longitudinal, llevado a cabo por Vesga y colaboradores (26) en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), entre los años 1987 y 1993. En ese trabajo se demostró, por métodos fenotípicos, resistencia a la penicilina en el 100% de las cepas de *S. aureus* analizadas y resistencia a la meticilina en el 10%; de estas últimas, el 60% fueron de MRSA adquirido en la comunidad. Recientemente, el Grupo de Microbiología Molecular de la Universidad de Antioquia inició un estudio dirigido a caracterizar clínica, molecular y epidemiológicamente las cepas de MRSA, tanto de origen hospitalario como de la comunidad; hasta la fecha, los resultados sugieren la aparición de cepas de CA-MRSA en el ambiente hospitalario, tal como se ha observado en Bogotá (datos no publicados). Otro estudio hecho recientemente por este grupo documentó la presencia de MRSA colonizando las manos en población general (27). En la actualidad la resistencia de *S. aureus* a *meticilina* ha aumentado considerablemente en los hospitales de mediana y alta complejidad, y se encuentran porcentajes de resistencia superiores al 40% (28).

Después de la introducción de la meticilina, se habla del fenómeno de resistencia bacteriana en el *S.aureus* (resistencia *meticilina* y β -lactámicos), pero su evolución lo ha hecho resistente a múltiples grupos de antimicrobianos (cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos, eritromicina, clindamicina, tetraciclinas, sulfamidas, quinolonas y rifampicina), mientras que suele ser sensible a los glucopéptidos, generando implicaciones terapéuticas y en la salud pública por aumento de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.

En el mundo se han reportado múltiples brotes, en Colombia en el 2016 se reportó una ligera disminución de las resistencias a múltiples antimicrobianos respecto al 2014, pero con aumento de resistencia a la *meticilina* en las áreas de cuidados intensivos (8), a pesar de las estrategias de control de infecciones de nuestro medio.

Las infecciones por este germen son un problema de salud pública por su impacto en la morbilidad y costos hospitalarios, por tal motivo es importante caracterizar estas infecciones *Staphylococcus aureus* *meticilino-resistente* en el ambiente hospitalario, entender y responder a

tiempo ante este tipo de enfermedades en nuestra población de igual manera evitar posibles complicaciones, el fin de este estudio es aportar información sobre la situación de la enfermedad, características particulares, posibles acciones terapéuticas y además poder comparar los hallazgos con los de la literatura ya reportada.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* *meticilino resistente* ha ido en aumento en las últimas dos décadas, siendo el principal microorganismo patógeno nosocomial y oportunista en hospitales de muchos países, repercutiendo en altas tasas de morbilidad y mortalidad (29).

La capacidad de *S. aureus* para desarrollar mecanismos de resistencia hace necesario el conocimiento de su epidemiología como una contribución al establecimiento de medidas racionales de prevención y control. Lo anterior hace necesario que la información contenida en esta investigación se base en la calidad del trabajo realizado en estudios anteriores y en los aportes de sus resultados al avance del conocimiento sobre las bases moleculares de la resistencia de *S. aureus* a *meticilina* y sus implicaciones, la evolución genética de *S. aureus* y la situación de este patógeno en Colombia.

Después de la introducción de la *meticilina*, se habla del fenómeno de resistencia bacteriana en el *S.aureus* (resistencia *meticilina* y β -lactámicos), pero su evolución lo ha hecho resistente a múltiples grupos de antimicrobianos (cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos, eritromicina, clindamicina, tetraciclinas, sulfamidas, quinolonas y rifampicina), mientras que suele ser sensible a los glucopéptidos, generando implicaciones terapéuticas y en la salud pública por aumento de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.

En el mundo se han reportado múltiples brotes, en Colombia en el 2016 se reportó una ligera disminución de las resistencias a múltiples antimicrobianos respecto al 2014, pero con aumento de resistencia a la *meticilina* en las áreas de cuidados intensivos (8), a pesar de las estrategias de control de infecciones de nuestro medio. Las infecciones por este germen son un problema de salud pública por su impacto en la morbilidad y costos hospitalarios, evidentemente es importante caracterizar estas infecciones *Staphylococcus aureus* *meticilino-resistente* en el ambiente hospitalario, entender y responder a tiempo ante este tipo de enfermedades en nuestra población de igual manera evitar posibles complicaciones, el fin de este estudio es aportar información sobre la

situación de la enfermedad, características particulares, posibles acciones terapéuticas y además describir las semejanzas con los hallazgos descritos en la literatura. Debido a lo anterior descrito, esta investigación basa su problemática planteada en la siguiente pregunta:

¿Cuál son las características de las infecciones en adultos causadas por *Staphylococcus Aureus* *meticilino-resistente* (SAMR) en una institución de salud de IV nivel de Barranquilla Colombia?

1.3. JUSTIFICACIÓN

Dada la importante cantidad de infecciones causadas por *Staphylococcus Aureus* *meticilino-resistente* adquirido en la comunidad (SAMR-AC) en todo el mundo y las consecuencias en morbilidad y mortalidad que este puede causar es necesario dar a conocer primero que este germen también existe en nuestro medio de manera importante y segundo presentar a la comunidad médica del medio local las características clínicas de las infecciones causadas por este germen. El impacto clínico en la mortalidad y la morbilidad de la infección causada por microorganismos resistentes en pacientes gravemente enfermos (30), va de la mano con el incremento en los costos de la atención y, probablemente, está asociado a los factores que permiten una mayor supervivencia; en este contexto, los costos más altos se generan por la atención en la unidad de cuidados intensivos y por el consumo de medicamentos e insumos.

Las infecciones por microorganismos resistentes, especialmente las que involucran el torrente sanguíneo, se asocian a un mayor uso de recursos. Sus estimaciones son variables y dependen de la metodología utilizada. *Staphylococcus aureus* es el agente de sangre aislado con mayor frecuencia en nuestro medio. Barrero *et. al*, en su artículo publicado en el 2014 “Impacto económico de la resistencia a la meticilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá”, realizaron una aproximación de los costos médicos directos con base en las facturas del período de hospitalización; en cuanto al período de la bacteriemia, determinando que la estancia y el valor total facturado por la hospitalización fueron significativamente mayores en el grupo con bacteriemia por *S. aureus* *resistente a la meticilina*, así como los costos de la estancia en cuidados intensivos, de los antibióticos, los líquidos parenterales, los exámenes de laboratorio y la terapia respiratoria. El incremento crudo del costo de la atención asociado con la resistencia a meticilina fue de 31 % y, el ajustado, de 70 % (31).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* *meticilino-resistente* en pacientes adultos hospitalizados en una institución de IV nivel de complejidad en el año 2016.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1. Determinar las características socio-demográficas de los participantes: sexo, edad y procedencia.
- 2.2.2. Describir las características clínicas de los participantes: lugar de hospitalización, estancia hospitalaria, tipo de infección y comorbilidades.
- 2.2.3. Establecer los aspectos relacionados con la terapia antibiótica: tipo de terapia, días con antibiótico, antibióticos empíricos empleados, tipo de cultivo y cambios en el esquema.
- 2.2.4. Determinar la distribución de frecuencias de la sensibilidad a antibióticos según antibiograma del *Staphylococcus aureus* *meticilino-resistente*, aislado en los pacientes.
- 2.2.5. Clasificar la infección por *Staphylococcus aureus* *meticilino-resistente* según la severidad del cuadro clínico por qSOFA.
- 2.2.6. Calcular la proporción de mortalidad en los participantes.
- 2.2.7. Establecer la relación entre variables clínicas y sociodemográficas con la muerte como variable dependiente.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. STAPHYLOCOCCUS AUREUS

El estafilococo es un patógeno oportunista que con mayor frecuencia causa infecciones en el ser humano, siendo importante por el aumento de casos y la aparición de cepas multiresistentes, puede causar una variedad de infecciones como la bacteremia, endocarditis, infecciones cutáneas superficial y profunda, osteomielitis, neumonía y sepsis entre otras.

Pertenece al género *Staphylococcus*, de la familia *Micrococcaceae*, fue nombrado por Ogston (1883) al describirlo como un micrococo vinculado en los procesos de inflamación y supuración, deriva del griego *Stapyle* que significa racimo de uvas. Es un coco gram positivo que mide 0.5 a 1.5 mcm de diámetro, puede aparecer aislado, en forma de parejas, tétradas, cadenas cortas o grupos irregulares como racimos de uvas, es inmóvil, no forma esporas, usualmente carece de cápsula o puede tenerla incompleta y en su mayoría es un aerobio facultativo (32), este género tiene varios grupos taxonómicos, dieciséis que se encuentran en el ser humano, los más virulentos *S.aureus* y *S.lugdunensis*.

Posee una gran capacidad de adaptación y supervivencia, uno de sus nichos dominante es la parte anterior de las fosas nasales especialmente en adultos, también puede estar en axilas y periné, esta colonización puede ser transitorio o permanente y el estado de portador se ha convertido en una forma de diseminación del *Staphylococcus aureus* *meticilino-resistente* (SAMR) (32).

Se cultiva en medios agar sangre, líquidos enriquecidos, caldo de Mueller – Hinton, con crecimiento a las 18-24 horas, en algunos casos puede crecer a las 2 -3 días, se tiñe con gram (32), se distingue de otros estafilococos por la pigmentación dorada de sus colonias y por ser coagulasa, fermentación con manitol y test deoxiribonucleasa positivo (33).

Posee un cromosoma circular (2800bp) con plásmidos y transposones, los genes que regulan la virulencia y resistencia están en los cromosomas y elementos extracromosomales, estos genes pueden ser transferidos entre estafilococos y otras bacterias gram positivas por los elementos extracromosomales, el 50% de la pared celular está compuesta por peptidoglucanos que se alternan con subunidades de n-acetilglucosamina y ácido n-acetilmurámico que están unidas por puentes

de pentaglicina, la importancia de los peptidoglucanos es por su capacidad de producir endotoxinas, liberar citocinas por los macrófagos, activación del complemento y agregación plaquetaria (33).

La mayoría de proteínas de superficie tienen características comunes, como la presencia de un aminoácido N-terminal cargado positivamente y extendido dentro del citoplasma con un dominio hidrófobo y una región de anclaje a la pared celular C-terminal, una de las proteínas más reconocidas es la Proteína A que es antifagocítica por su capacidad de fijación a la porción Fc de la inmunoglobulina, importante en la capacidad de la colonización del *estafilococo* (33).

El *estafilococo* produce múltiples toxinas agrupadas por mecanismos de acción, las cuales son:

- Citotoxinas: inducen formación de poro y cambios proinflamatorios en la célula produciendo daño celular.
- Toxina pirogénica: también llamados superantígenos por su unión al Complejo mayor de histocompatibilidad II (CMHII), genera proliferación de células T y citoquinas.
- Toxina exfoliativa: epidermolíticas A-B: causan eritema cutáneo y el síndrome piel escaldada.
- Toxina leucocitolítica: *Leucocidin Pantón Valentain* expresada en infecciones cutáneas graves (33).

3.2. PATOGENIA

El *S. aureus* expresa factores de virulencia y metabólicos como mecanismo de adaptación a su entorno, estos mecanismos de regulación son tres familias:

1. Sistema regulador de los componentes agr (accessory gene regulator) facilita la expresión de adhesinas en la fase exponencial de crecimiento, modifica expresión de exoproteínas en fase de crecimiento postexponencial y estacionaria, es activada por proteínas de unión al DNA que activan la transcripción generando una retroalimentación positiva.
2. Sar (*Staphylococcal accessory regulator*), SarA es una proteína de unión al DNA que controla arg, regula genes de adhesinas y finalmente promueven las actividades de transcripción, expresión de genes constitutivos y los relacionado con fagos.
3. ARN pequeño y endorribonucleasa III, es el principal regulador de la expresión genética de transducción, puede alterar ARNm (32).

Lo importante en los sistemas de regulación es entender que las bacterias que están dispersas o en fase de crecimiento expresan adhesinas, mientras las que han colonizado los tejidos se encargan de sobrevivir al producir toxinas, enzimas y defensas contra el huésped.

La superficie celular con sus diferentes estructuras ya descritas, poseen un papel importante en la patogenia, algunos de los mecanismos más importantes son la formación de biofilm, que es la creación de una estructura mecánica cohesiva, por medio de una red extracelular de polisacáridos y proteínas de las comunidades de bacterias en periodo de latencia, por lo que toleran la destrucción inducida por antibióticos, la cápsula de polisacáridos elaborada en un 90% de los *S.aureus* actúa como antifagocítico y aumenta la virulencia generando dificultad en la terapia antibiótica (32).

El ácido lipoteicoico es el 50% de la pared celular, funciona como zona de fijación de enzimas, proteínas y adhesinas al epitelio nasal, además de estar implicado en la inflamación por inducción de liberación de citocinas y otros elementos del sistema inmunitario innato, facilitando el reconocimiento bacteriano por parte del huésped, pero protegiéndolo de la destrucción. Los peptidoglucanos son unas de las estructuras de la pared celular que actúan de forma indirecta en la resistencia del estafilococo a meticilina y vancomicina, que al ser reconocidos por el sistema inmune innato desencadena la liberación de citocinas en una diana de antibióticos (betalactámicos y glucopéptidos), generando la modificación de su síntesis en respuesta a la exposición. Las enzimas (proteasas y lipasas) destruyen los tejidos del huésped, lo cual es útil para adquirir nutrientes para la bacteria (32).

Leucocidin de Panton-Valentine (LPV), se puede ensamblar entre sí o con componentes de hemolisinas, esta codificado por un fago móvil que puede transferir LPV de una cepa a otra, el *S.aureus* que la produce se asocia infecciones de piel y partes blandas (32).

3.3 MECANISMOS DE RESISTENCIA

En la evolución del *S. aureus* ha venido desarrollando resistencia a diferentes grupos de antibióticos como son, los inhibidores de la pared celular (β -lactámicos, glucopéptidos), inhibidores ribosómicos (máculidos, lincosamidas, estreptogramina), aminoglucósidos, tetraciclinas, ácido fusídico, oxazolidinonas, inhibidores de ARN polimerasa (rifampicina),

antimetabolitos (trimetoprim/sulfametoxazol), lipopéptidos y lipoglucopeptidos, algunos de los grupos de resistencias se describirán a continuación:

β -lactámicos, inhiben el crecimiento bacteriano al interferir en la formación de la pared celular, por su interacción con las proteínas de unión a penicilina (PBP's), la cual está encargada de la transpeptidación de precursores de peptidoglucano de la pared en formación, al unirse a esta enzima actúa como inhibidor de la pared celular.

Penicilinas, el mecanismo de resistencia son las penicilinasas, codificadas por el gen bla, responsables de hidrolizar la penicilina y otros compuestos sensibles a penicilinasas.

Meticilina, las primeras descripciones fueron alrededor de los años 50, simultaneo a la comercialización de las cefalosporinas, metilicina, con cepas adquiridas en el hospital y en la comunidad, el mecanismo es mediado por la proteína 2a de unión a penicilina (PBP2A), codificada por el gen mecA, confiriendo al microorganismo baja afinidad al β -lactámicos.

Inhibición de síntesis proteica (mácolidos, lincosamidas, estreptogramina, linezolid), todos se unen al ribosoma y bloquean la síntesis proteica, los mecanismos son la modificación ribosómica por el gen erm que codifica una metilasa encargada de añadir uno o más grupos de metilo en el ARNr 23s provocando disminución de la afinidad del antibiótico a su diana, esta expresión es inducible, sintetizado en presencia de inductores como los macrólidos, generando resistencia a cetolidos, lincosamidas, estreptogramina, otro mecanismo es la expulsión del antibiótico (32).

3.4 STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO-RESISTENTE (SAMR)

En 1940 antes de introducir la penicilina, las infecciones correspondían al 80% de causas de enfermedad, en 1942 se aisló por primera vez *Staphylococcus aureus resistente a penicilina*, desde 1960 se describe esta resistencia en el 80% de los *S. aureus*; dos años después de introducir la metilicina una penicilina resistente a las penicilinasas, el microorganismo desarrolla resistencia a la metilicina con la adquisición del gen mecA, estos clones sean distribuido por todo el mundo, una de las principales características de los clones adquiridos en comunidad, es la presencia del factor de virulencia Leucocidin de Panton-Valentine (LPV) que posteriormente se extendió a los gérmenes intrahospitalarios, generando que en la actualidad las diferencias entre CA-MRSA y HA-MRSA no existan (34).

El elemento genético móvil llamado cassette cromosómico estafilocócico (SCCmec) localizado en una isla genómica, existen varios tipos en totalidad son siete tipos, los tipos I, IV, V, VI y VII causan la resistencia a β -lactámicos por la proteína de unión a penicilina 2a (PBP2A) que es codificada por el gen *mecA*, al disminuir la afinidad de β -lactámicos no se altera la síntesis de la pared bacteriana dando lugar a un aumento del crecimiento bacteriano; los trasposones y plásmidos son genes adicionales de resistencia al SCCmec, el gen *ant* codifica la resistencia a aminoglucósidos, *pt 181^a* tetraciclina y el gen *ermA* en el transposon Tn 554 codifica la resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptogramina constitutible e inducible (34).

3.5 FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIONES POR SARM

A pesar de los avances en la prevención de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud, las infecciones por MRSA continúan siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad. En un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en la universidad de Texas en pacientes colonizados por MRSA, evaluaron los factores de riesgo para desarrollar infección activa por MRSA, encontrando los siguientes hallazgos: No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la edad, el sexo, el consumo de alcohol, el uso de drogas intravenosas, y la falta de vivienda. Pero si hubo diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con hemiplejía, diabetes mellitus con daño de órgano, enfermedad renal crónica, hospitalización previa en los últimos 12 meses y la readmisión en los siguientes 90 días del alta (35).

3.5 EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* varían de leves a mortales. Las bacterias tienden a infectar la piel (ver Introducción a las infecciones bacterianas de la piel), a menudo causando abscesos. Sin embargo, las bacterias pueden viajar por el torrente sanguíneo (lo que se denomina bacteriemia) e infectar prácticamente cualquier parte del organismo, especialmente válvulas cardíacas (endocarditis) y los huesos (osteomielitis). Las bacterias también tienden a acumularse en el material sanitario implantado en el organismo, como válvulas cardíacas artificiales o prótesis articulares, marcapasos y catéteres insertados en los vasos sanguíneos a través de la piel.

Algunas infecciones estafilocócicas son más probables en determinadas situaciones:

Endocarditis: cuando las personas se inyectan drogas, se les ha infectado un catéter en los vasos sanguíneos o se les ha instalado una válvula cardíaca artificial

Osteomielitis: Si *Staphylococcus aureus* se propaga al hueso desde una infección del torrente sanguíneo o desde una infección de tejidos blandos adyacentes, como puede ocurrir en las personas que sufren úlceras por presión profunda o úlceras en los pies debidas a la diabetes.

Infección pulmonar (neumonía): Cuando se ha sufrido una gripe (especialmente) o una septicemia, cuando se toman corticoesteroides u otros fármacos inhibidores del sistema inmunitario (inmunosupresores), o cuando los afectados han sido hospitalizados al necesitar intubación traqueal y ventilación mecánica (Neumonías intrahospitalarias y neumonías asociadas con la asistencia sanitaria).

Existen muchas cepas de *Staphylococcus aureus*. Algunas cepas producen toxinas que pueden causar síntomas de intoxicación alimentaria por estafilococo, síndrome de choque tóxico y síndrome de piel escaldada.

3.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE INFECCIONES POR *S. AUREUS*

Las infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus* incluyen las siguientes:

La foliculitis es la menos grave. La raíz del pelo (folículo) está infectada, causando un grano pequeño y poco doloroso en la base del pelo. El impétigo consiste en ampollas poco profundas y llenas de líquido que se rompen, dejando costras de color miel. El impétigo puede picar o doler.

Los abscesos (forúnculos) son acúmulos de pus calientes y dolorosos justo por debajo de la piel. La celulitis es una infección de la piel y del tejido que se encuentra justo debajo de ella. La celulitis se extiende y causa dolor y enrojecimiento. La necrólisis epidérmica tóxica y, en el recién nacido, el síndrome de piel escaldada, son infecciones graves. Ambas provocan el desprendimiento de grandes cantidades de piel.

Todas las infecciones estafilocócicas de la piel son muy contagiosas.

Las infecciones mamarias (mastitis), que pueden incluir celulitis y abscesos, suelen aparecer entre 1 y 4 semanas después del parto. La zona alrededor del pezón está enrojecida y dolorida. Los

abscesos suelen liberar una gran cantidad de bacterias en la leche de la madre, que pueden infectar al bebé lactante.

La neumonía estafilocócica suele provocar fiebre muy alta, dificultad respiratoria y tos con producción de esputos que pueden estar teñidos de sangre. Causa abscesos pulmonares, que se extienden y afectan las membranas que envuelven los pulmones (provocando pleuritis) o, a veces, provocando acumulaciones de pus (empiema). Estos problemas dificultan aún más la respiración. La infección del flujo sanguíneo es causa frecuente de muerte en personas con quemaduras graves. Por lo general, se produce fiebre alta y persistente y, en ciertos casos, choque (shock).

La endocarditis daña con rapidez las válvulas del corazón, hasta el punto de causar una insuficiencia cardíaca (con dificultades respiratorias) y posiblemente la muerte. La osteomielitis estafilocócica provoca escalofríos, fiebre y dolor óseo. Aparece tumefacción y enrojecimiento en la piel y en los tejidos blandos situados por encima del hueso infectado y se acumula líquido en las articulaciones cercanas a esta zona.

3.7 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR *S. AUREUS* METICILINO-RESISTENTE (SAMR)

En los esquemas de tratamiento antibiótico, es necesario seguir una posología en que se consiga una concentración superior a la concentración mínima inhibitoria durante el tiempo suficiente para la erradicación del microorganismo (36).

Infecciones de piel y tejidos blandos

- Absceso cutáneo: el tratamiento primario es incisión y drenaje (A-II). Cuando se asocian a enfermedades graves, progresión rápida, signos y síntomas de enfermedad sistémica, inmunosupresión, manejo con antibióticoterapia, falta de respuesta a incisión y drenaje (AIII).
- Celulitis purulenta: se inicia tratamiento empírico para SARM, en espera del cultivo, se recomienda 5 – 10 días, según respuesta clínica.
- Infección de piel y tejidos blandos complicada: se utiliza desbridamiento quirúrgico y antibióticoterapia empírica para SMAR mientras se espera resultado de cultivos, las opciones de tratamiento son vancomicina, linezolid, daptomicina, telavacina y clindamicina (AIII), con esquema de tratamiento aproximadamente 7 -14 días, según respuesta clínica. En el caso de

pacientes ambulatorios cubrimiento empírico para SAMR con clindamicina (IIA), trimetoprim/sulfametoxazol (IIA), tetraciclina (IIA) y linezolid (IIA), no se recomienda rifampicina en monoterapia (IIIA) (37).

Bacteremia y endocarditis infecciosa

- Bacteremia no complicada: se recomienda el uso de vancomicina (IIA) o daptomicina (IA) por al menos 2 semanas.

- Bacteremia complicada: se recomienda un esquema de 4 – 6 semanas.

- Endocarditis infecciosa válvulas nativas: se indica el uso de vancomicina (IIA) o daptomicina (IA) durante 6 semanas, si hay compromiso de válvulas nativas no se recomienda adicionar gentamicina (IIA), se recomienda la asociación con rifampicina (IA), con evaluación clínica para identificar origen de la infección, realización de hemocultivos adicionales 2-4 días después de los primeros cultivos positivos y cuando sea necesario reportar la eliminación de la bacteremia.

En todo paciente con bacteremia se debe reaizar el ecocardiograma transesofágico por encima del transtorácico (IIA), evaluar necesidad de reemplazo valvular con vegetaciones de gran tamaño, eventos embólicos en las primeras dos semanas de tratamiento o persistencia de bacteremia.

- Endocarditis infecciosa válvula prótesis: el régimen antibiótico es vancomicina más rifampicina durante 6 semanas, adicional gentamicina por solo 2 semanas (IIIB), con evaluación temprana de la necesidad de recambio valvular (IIA) (37).

Neumonía

- Neumonía grave adquirida en la comunidad (necesidad de UCI, presencia de cavitación, infiltrado necrotizante o empiema) cubrimiento empírico para SAMR (IIIA).

- Neumonía relacionado a cuidados de la salud se recomienda el uso de vancomicina o linezolid (IIA), clindamicina (IIIB) por 7 – 21 días según respuesta clínica (37).

4. ASPECTOS METODOLÓGICOS

4.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio descriptivo observacional con enfoque cuantitativo, retrospectivo, de las infecciones por *Staphylococcus aureus metilino-resistente* en pacientes adultos hospitalizados entre enero a diciembre 2016 en los servicios de hospitalización y unidad de cuidados intensivos, del Hospital universitario ESE Cari, Barranquilla.

4.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

La población estuvo conformada por todos los pacientes hospitalizados en los servicios de hospitalización y UCI en el Hospital Universitario ESE Cari, Barranquilla durante enero a diciembre del 2016. Se seleccionaron los pacientes que cumplieron los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

1. Mayores de 18 años.
2. Atención en los servicios de hospitalización y UCI durante el periodo en estudio, con infección por *Staphylococcus aureus metilino-resistente*.
3. Datos completos en la Historia Clínica.

Criterio de exclusión:

1. Cultivos positivos para *Staphylococcus aureus metilino sensible*.
2. Cultivos polimicrobianos.

4.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA, TIPO DE MUESTREO

Población: Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con infección por *Staphylococcus aureus metilino-resistente*, que recibieron atención en los servicios de hospitalización y unidad de cuidados intensivos en el Hospital Universitario ESE Cari, durante el periodo entre enero y diciembre del 2016.

4.4 PROCEDIMIENTOS GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN.

La información se obtuvo de fuente secundaria. Se diseñó un instrumento individual de recolección de datos, el cual fue diligenciado a partir de la información personal y clínica consignada en las historias clínicas.

4.4.1 Técnicas de recolección de datos

La obtención de datos se realizó mediante la utilización de la base de datos del laboratorio de microbiología y la revisión de historias clínicas sistematizada de pacientes que fueron hospitalizados en el periodo enero a diciembre 2016 con reporte de cultivo positivo para *Staphylococcus aureus* metilino-resistente, en el Hospital Universitario ESE Cari. En la recolección de datos se tuvo en cuenta:

Operacionalización de las variables	
Variables	Dimensiones
Variables sociodemográficas	Edad (años), sexo, procedencia
Variables microbiológicas	Patrón de sensibilidad antibiótica.
Variables clínicas	Tipo de infección, antecedentes de hospitalización, uso de antimicrobianos ambulatorios, sitio de hospitalización, presentación clínica, días de evolución del cuadro, días de estancia hospitalaria, tratamiento recibido (nombre, vía de administración, días, monoterapia, terapia combinada), morbilidad asociada, qSOFA ingreso, mortalidad.

Para el tratamiento estadístico de las variables se realizó un análisis de datos cuantitativos, mediante la construcción de tablas univariadas, y como valor agregado se presenta una tabla de contingencia para estimar la relación de las variables con la mortalidad mediante prueba de Fisher.

4.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos fueron obtenidos de una base de datos electrónica de expedientes médicos, respetando la confidencialidad de los pacientes, según las normas internacionales: protocolo de Helsinki, guías de buenas prácticas clínicas en investigación. Sin necesidad de consentimiento informado, por ser una revisión de datos es de riesgo mínimo y sin intervención, con autorización de la institución y del comité de ética. Los datos tienen un carácter privado; sólo se informará de la misma al interesado si así lo requiere o a quien este autorice por escrito.

5. RESULTADOS

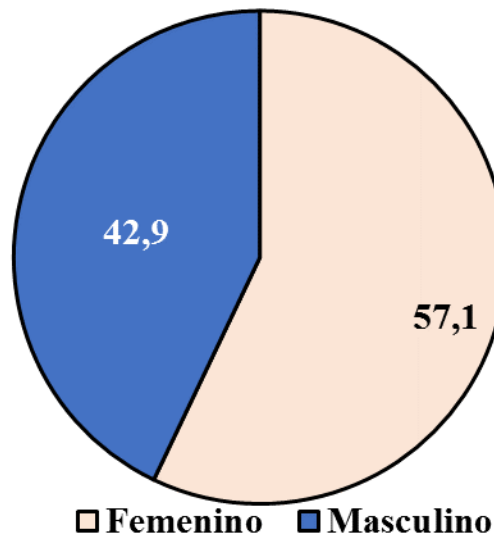
Tabla 1. Características sociodemográficas de los participantes: edad, sexo y procedencia

		% (n=35)
Sexo	Femenino	57,1
	Masculino	42,9
Edad	19a38	45,7
	39a58	22,9
	59y+	31,4
Proc	Rural	25,7
	Urbano	74,3

Fuente: Datos tomados por el grupo investigador. 2016

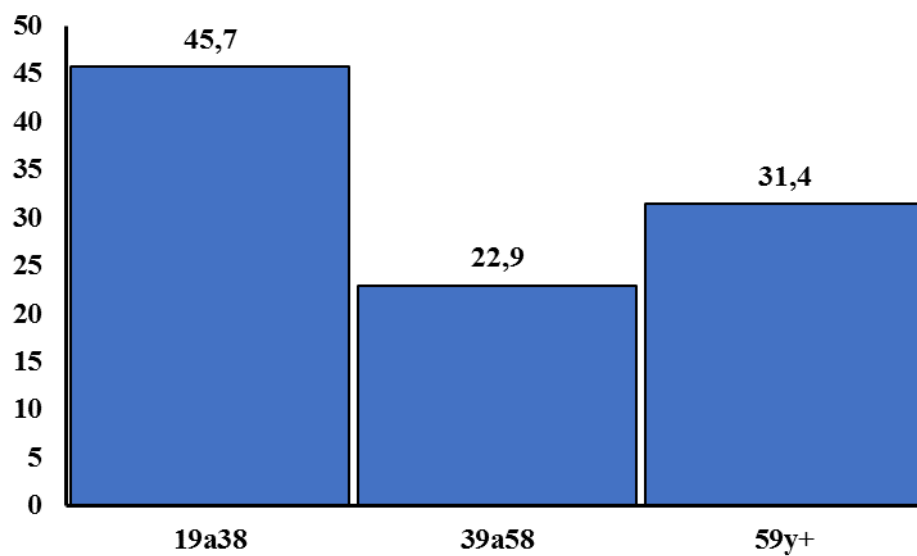
La mayoría de sujetos eran mujeres, con una razón de feminidad de: 1,33. Con respecto a la edad, el promedio fue de 42,6 (DE+/-: 18,7), aunque la mayoría (45,7%) tenían entre 19 y 38 años, y en cuanto a la procedencia, alrededor de 3 de cada 4 provenían de zona urbana (Tabla 1).

Gráfico 1. Distribución de frecuencia de los participantes, según sexo



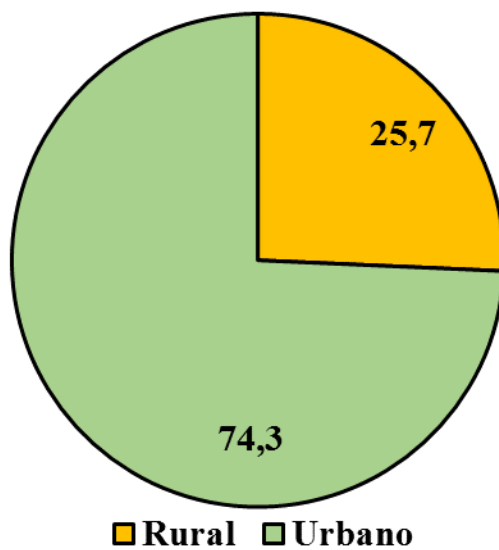
Fuente: Tabla 1

Gráfico 2. Distribución de frecuencia de los participantes, según edad



Fuente: Tabla 1

Gráfico 3. Distribución de frecuencia de los participantes, según procedencia



Fuente: Tabla 1

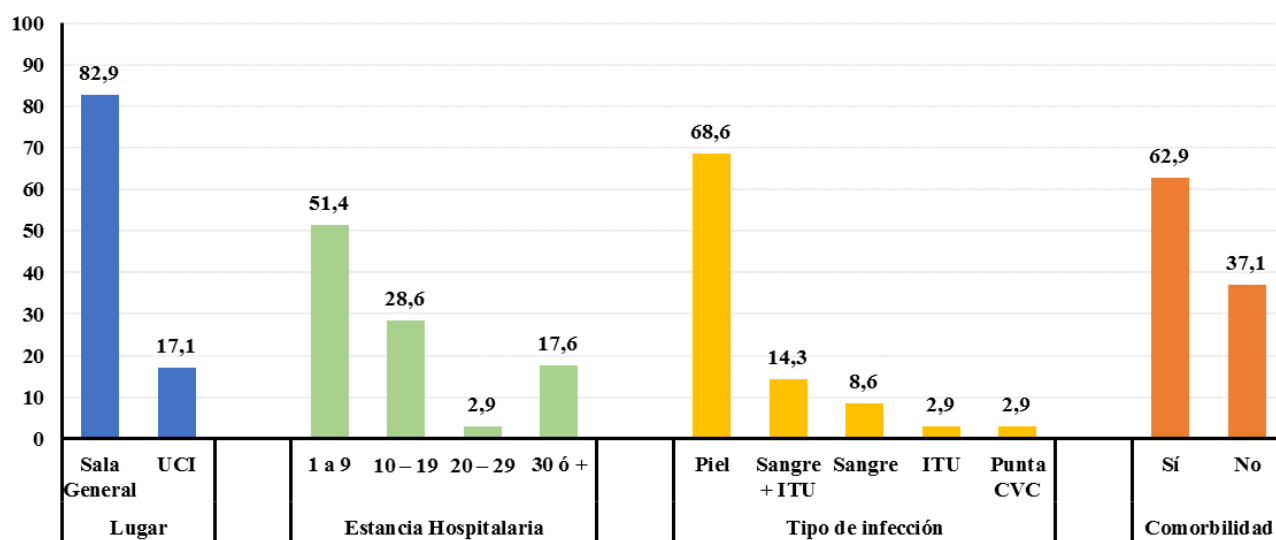
Tabla 2. Características clínicas de los participantes: lugar de hospitalización, estancia hospitalaria, tipo de infección y comorbilidades

		% (n=35)
Lugar	Sala General	82,9
	UCI	17,1
Estancia Hospitalaria	1-9	51,4
	10 – 19	28,6
	20 – 29	2,9
	30 ó +	17,6
Tipo de infección	Piel	68,6
	Sangre + ITU	14,3
	Sangre	8,6
	ITU	2,9
	Punta CVC	2,9
Comorbilidad	Sí	62,9
	No	37,1
Tipo de comorbilidad (n=25)	HTA	52
	DM2	44
	Cáncer	16
	Obesidad	16
	DM1	8
	Desnutrición	8
	Otras	56

Fuente: Datos tomados por el grupo investigador. 2016

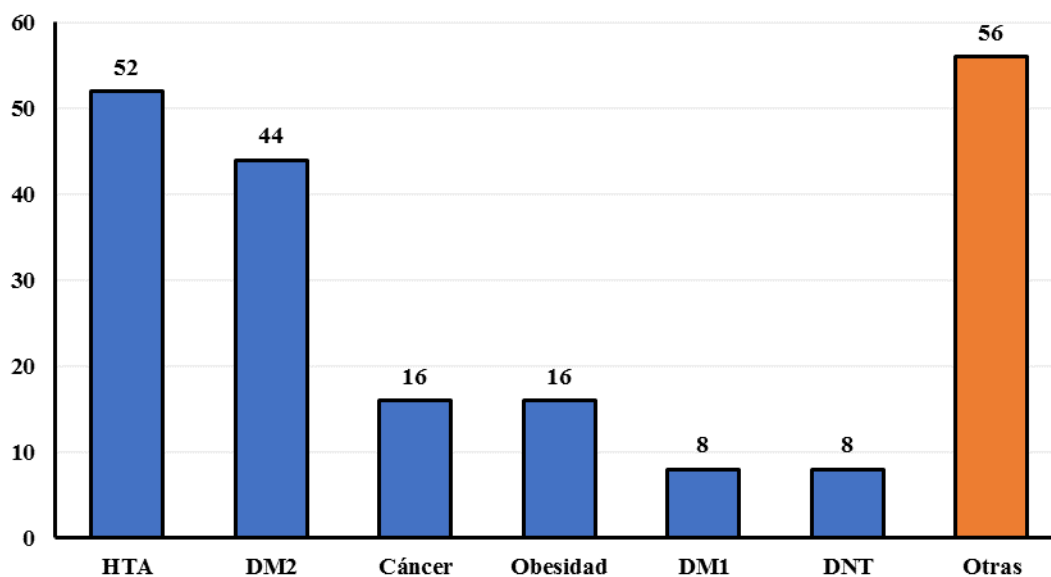
La mayoría de pacientes (82,9%) se encontraban hospitalizados en Sala General; el promedio de estancia hospitalaria fue de 16 días (DE+/-: 5,5) y la mayoría (51,4%) estuvo menos de 10 días. El tipo de infección más frecuente fue la de foco en piel (68,6%), seguida por Sangre + ITU (14,3%); por otro lado, 62,9% de los sujetos tenían otra comorbilidad, y dentro de este grupo (n=25), las comorbilidades más frecuentes fueron: Hipertensión arterial (52%) y Diabetes Mellitus tipo 2 (44%) (Tabla 2).

Gráfico 4. Características clínicas de los participantes: lugar de hospitalización, estancia hospitalaria, tipo de infección y comorbilidades



Fuente: Tabla 2

Gráfico 5. Comorbilidades más frecuentes en los participantes



Fuente: Tabla 2

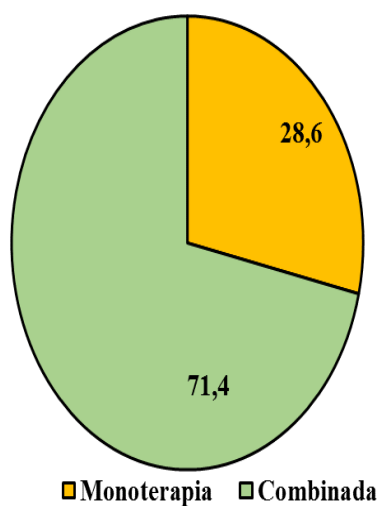
Tabla 3. Aspectos relacionados con la terapia antibiótica recibida por los participantes

		% (n=35)
Terapia	Monoterapia	28,6%
	Combinada	71,4%
Días	5 a 7	65,7%
	8 a 10	22,9%
	>10	11,4%
Antibióticos	Clindamicina	37,1%
	Vancomicina	31,4%
	Ciprofloxacina	28,6%
	Piperacilina/tazobactam	17,1%
	Ceftriaxona	11,4%
	Cefepime	11,4%
	Cefalotina	11,4%
	TMP/SMX	5,7%
	Linezolid	5,7%
	Metronidazol	5,7%
	Gentamicina	5,7%
	Meropenem	2,9%
	Rifampicina	2,9%
	Imipenem	2,9%
	Ampicilina/sulbactam	2,9%

Fuente: Datos tomados por el grupo investigador. 2016

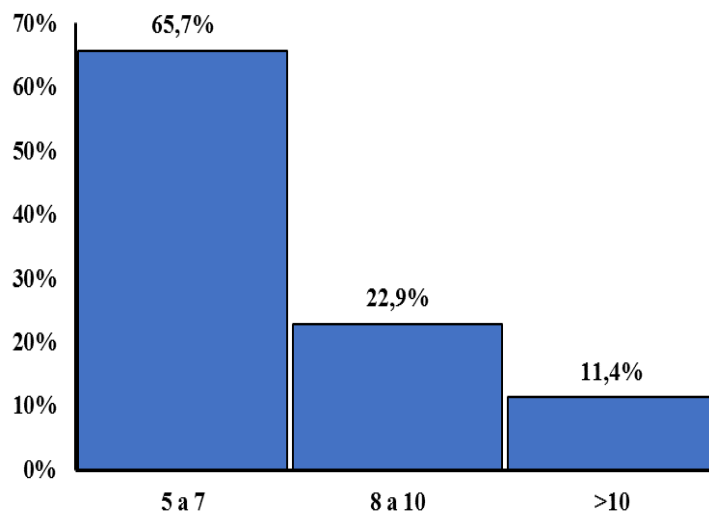
Se encontró que, solamente en 28,6% de los casos los sujetos recibieron monoterapia, y de manera global, con respecto a los días con antibióticos, la mayoría (65,7%) tuvo entre 5 y 7 días. Es necesario indicar que, uno de los casos tuvo antecedente de hospitalización en el último mes y fue tratado con Cefazolina en ese momento, mientras que otro tuvo antecedente de haber sido tratado con Ampicilina, sin haber sido hospitalizado. Los antibióticos más frecuentemente empleados fueron: clindamicina (37,1%), vancomicina (31,4%), y ciprofloxacina (28,6%).

Gráfico 6. Tipo de terapia antibiótica recibida



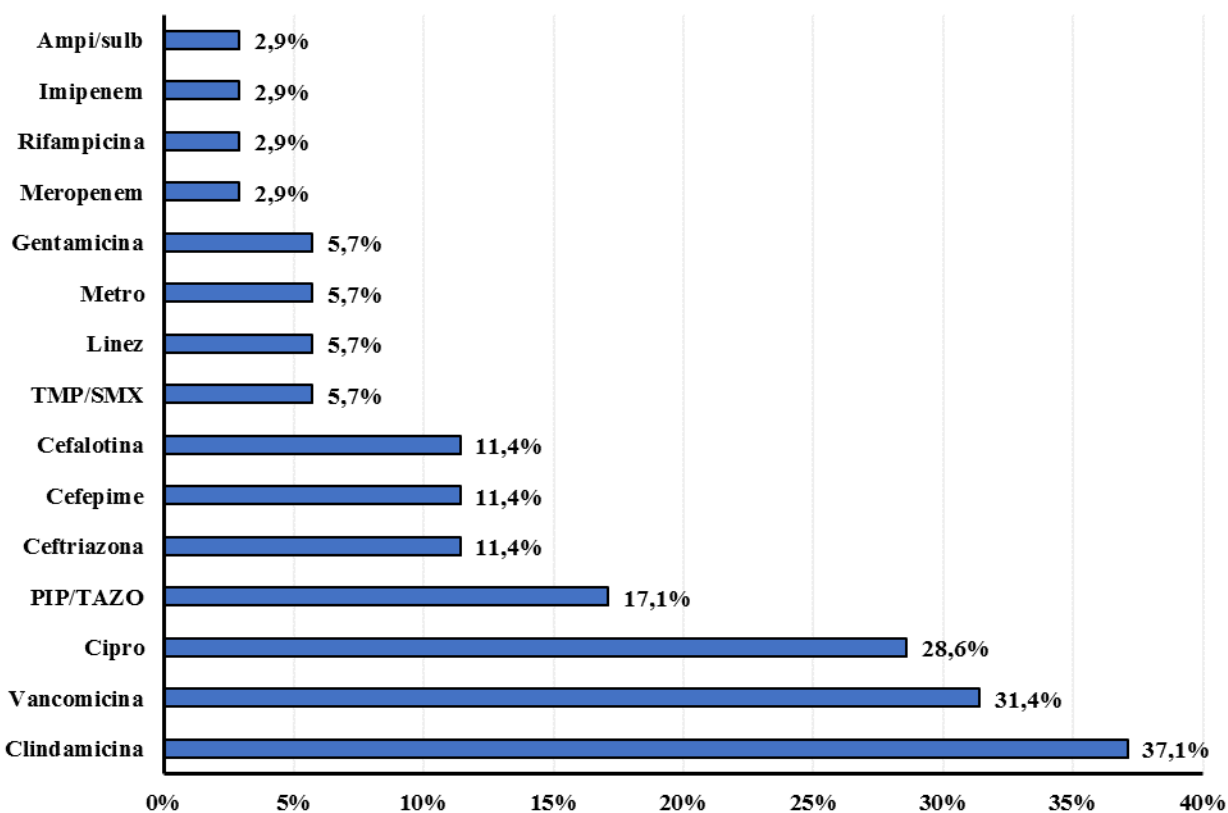
Fuente: Tabla 3

Gráfico 7. Número de días con terapia antibiótica



Fuente: Tabla 3

Gráfico 8. Antibióticos empleados



Fuente: Tabla 3

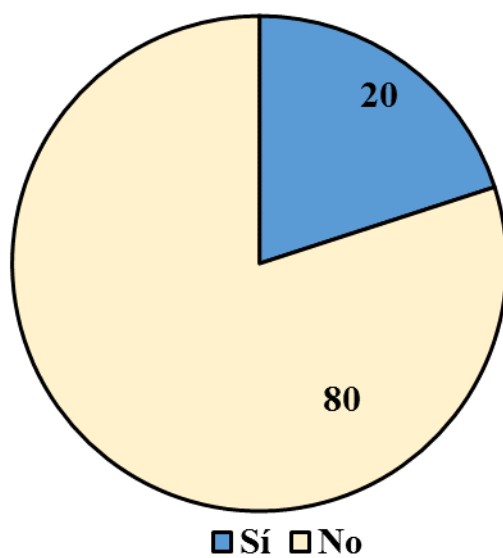
Tabla 4. Cambios en el esquema antibiótico

		%
Cambio de AB (n=35)	Sí	20,0
	No	80,0
# de AB en el cambio (n=7)	Uno	42,9
	Dos	14,3
	Tres	28,6
	Cefalotina	42,9
	Ciprofloxacina	42,9
	Clindamicina	28,6
	Meropenem	28,6
	Gentamicina	14,3
	Cefepime	14,3
	Ampicilina/sulbactam	14,3
ABs empleados en el cambio (n=7)	Colistina	14,3
	Rifampicina	14,3
	Cefalexina	14,3
	Imipenem	14,3
	Vancomicina	14,3
	Piperacilina/tazobactam	14,3

Fuente: Datos tomados por el grupo investigador. 2016

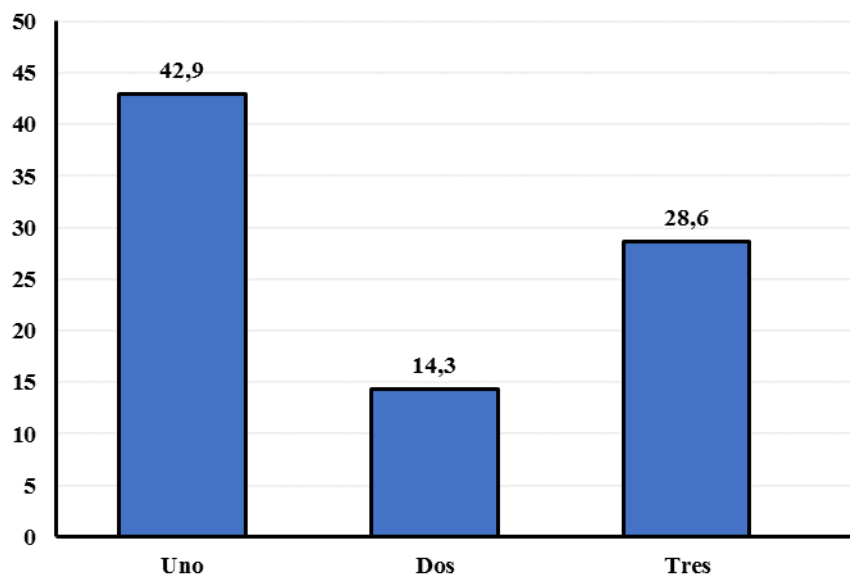
En 7 sujetos, correspondientes a 20% de la muestra, se llevó a cabo cambio en el esquema antibiótico. De ellos (n=7), el 42,9% tuvo solamente un antibiótico en el cambio. Ahora bien, los antibióticos mayormente empleados en el cambio fueron Cefalotina y Ciprofloxacina, con 42,9% cada uno, seguidos por Clindamicina y Meropenem, con 28,6% cada uno (Tabla 4). Sin embargo, Ampicilina/Sulbactam y Rifampicina, fueron los de mayor duración en los sujetos en los que se hizo el cambio: 21 días cada una, seguidas por Cefalexina con 16 días (Gráfico 12).

Gráfico 9. Cambio de antibiótico



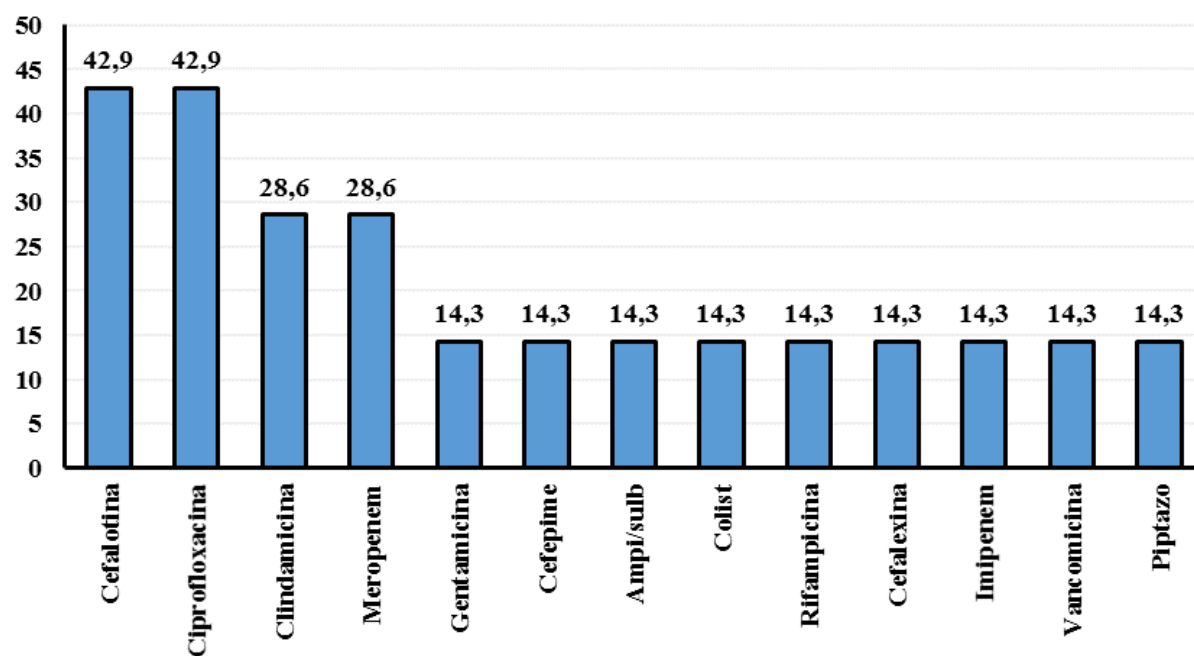
Fuente: Tabla 4

Gráfico 10. Número de antibióticos empleados en el cambio



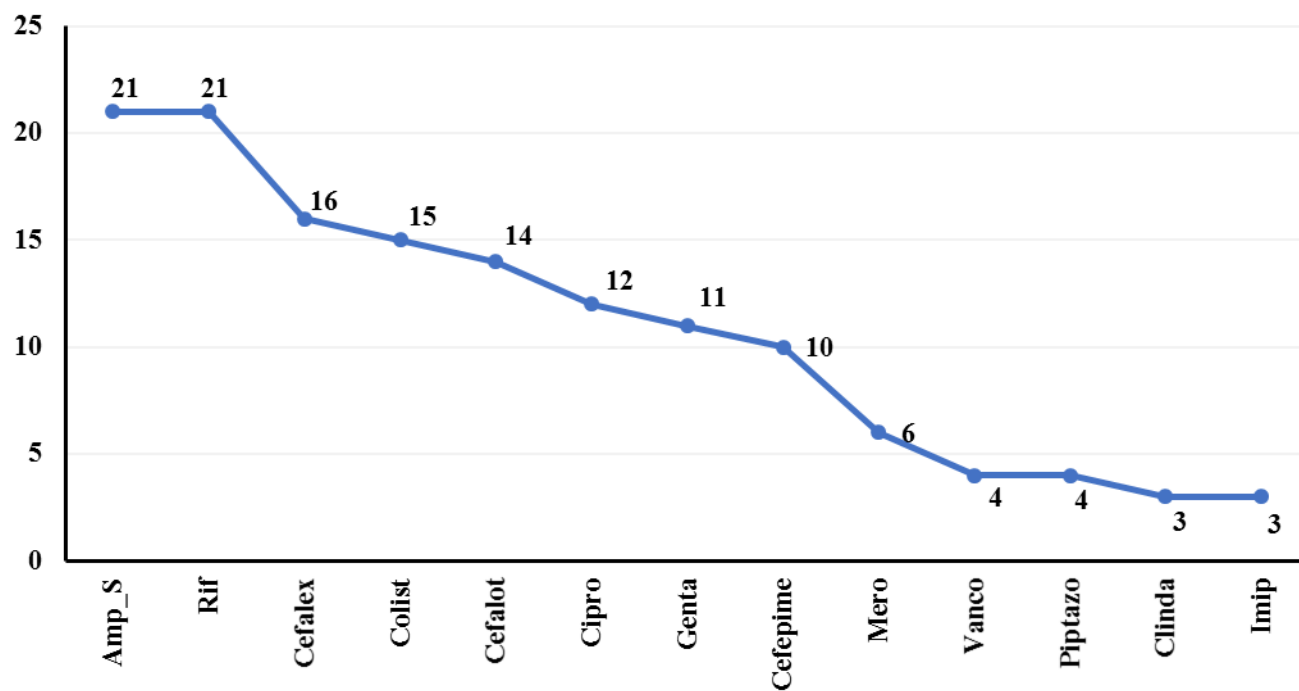
Fuente: Tabla 4

Gráfico 11. Antibióticos empleados en el cambio



Fuente: Tabla 4

Gráfico 12. Días de uso en cada antibiótico empleado durante el cambio



Fuente: Tabla 4

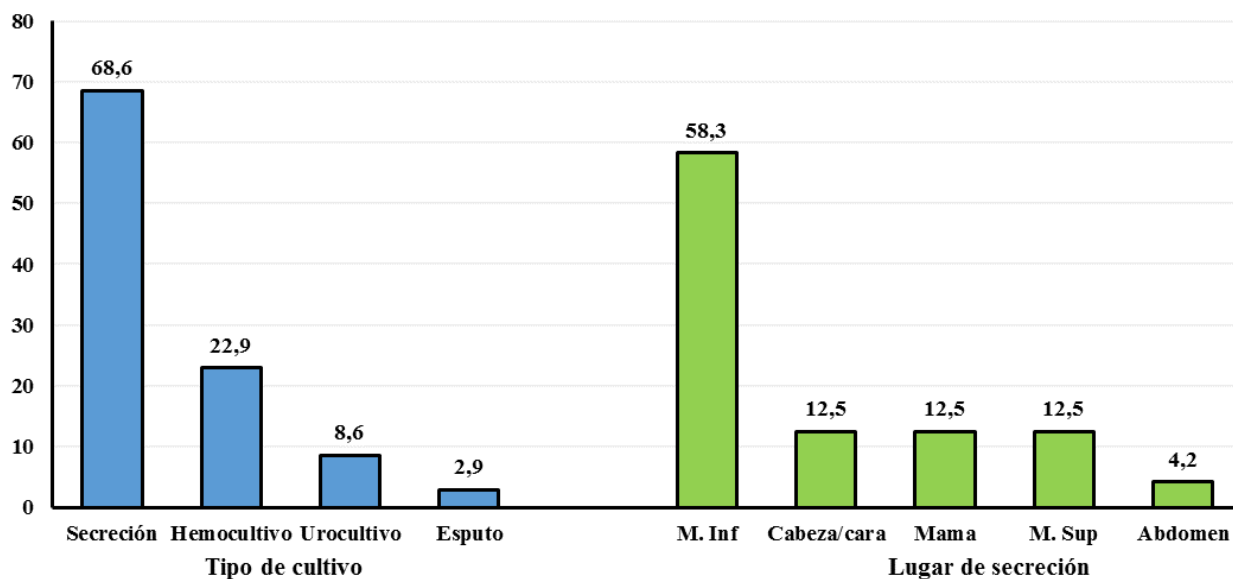
Tabla 5. Tipo de cultivo y lugar de la secreción

		%
Tipo de cultivo (n=35)	Secreción	68,6
	Hemocultivo	22,9
	Urocultivo	8,6
	Espujo	2,9
Lugar de secreción (n=24)	Miembro Inf.	58,3
	Cabeza/cara	12,5
	Mama	12,5
	Miembro Sup.	12,5
	Abdomen	4,2

Fuente: Datos tomados por el grupo investigador. 2016

El tipo de cultivo predominante fue aquel tomado de secreciones (68,6%), seguido por el hemocultivo (22,9%). Es necesario indicar que, en dos sujetos se tomó tanto hemocultivo como urocultivo, y con respecto al lugar de secreción (n=24), miembro inferior fue el más frecuente con 58,3% (Tabla 5).

Gráfico 13. Tipo de cultivo y lugar de la secreción



Fuente: Tabla 4

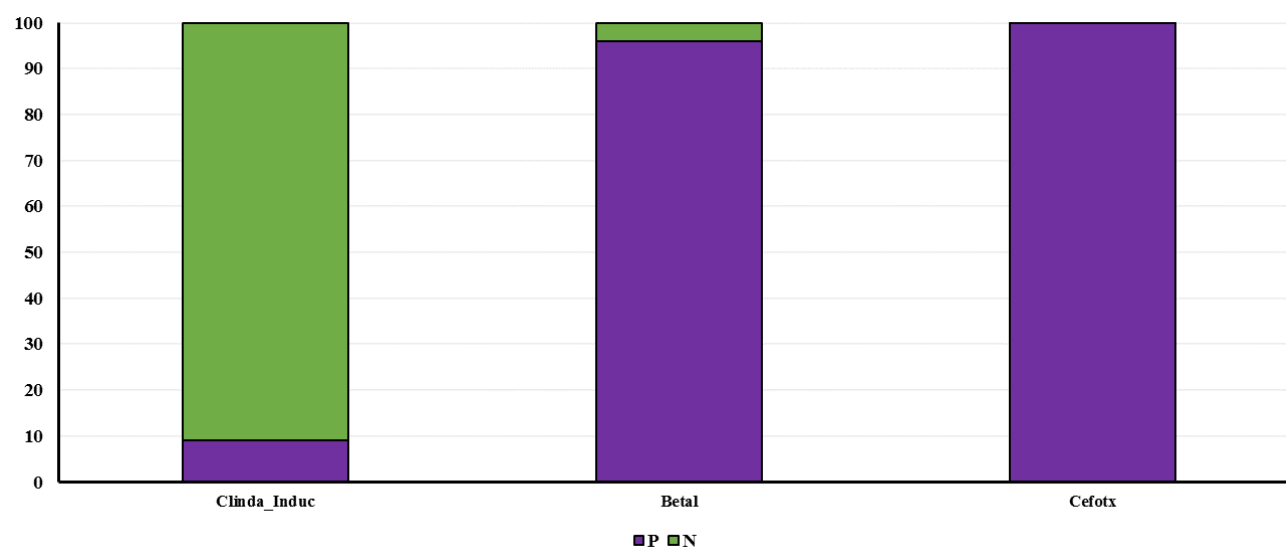
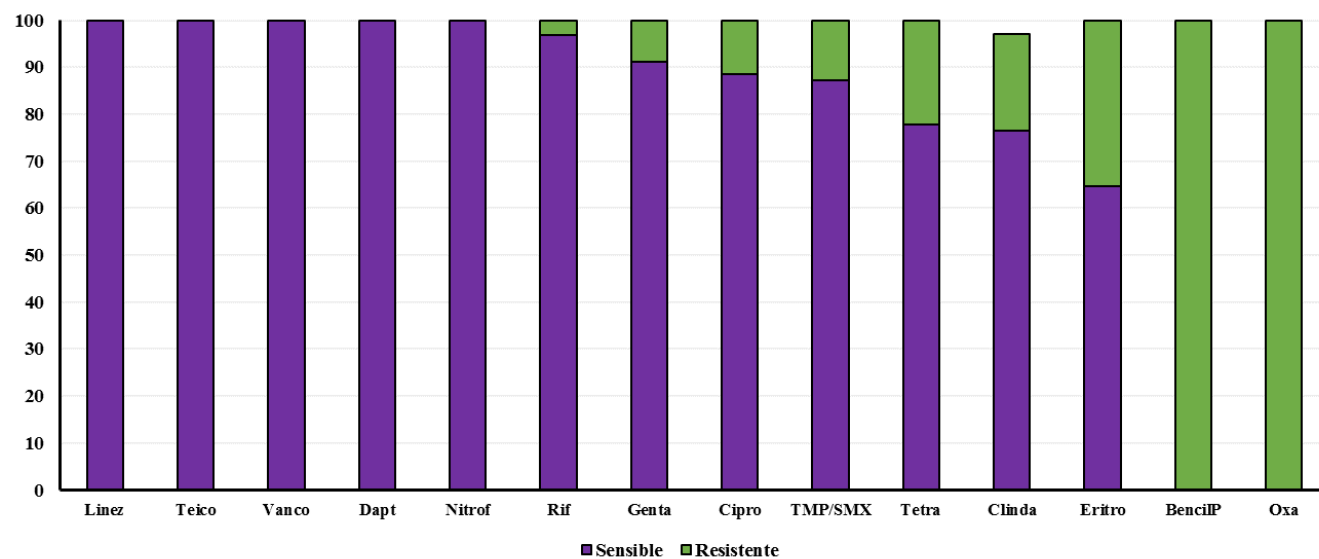
Tabla 6. Perfil de resistencia y sensibilidad antibiótica

Antibiótico	Perfil	%
Ciprofloxacina	S	88,6
	R	11,4
Clindamicina	S	76,5
	R	20,6
	I	2,9
Eritromicina	S	68,8
	R	37,5
Gentamicina	S	91,2
	R	8,8
Linezolid	S	100,0
	R	0,0
Rifampicina	S	96,8
	R	3,2
Teicoplanina	S	100,0
	R	0,0
Tetraciclina	S	77,8
	R	22,2
TMP/SMX	S	87,1
	R	12,9
Vancomicina	S	100,0
	R	0,0
Daptomicina	S	100,0
	R	0,0
Bencilpenicilina	S	0,0
	R	100,0
Nitrofurantoína	S	100,0
	R	0,0
Oxacilina	S	0,0
	R	100,0
Oxa-MIC	>=4	100
Clindamicina_Inducible	P	9,1
	N	90,9
Betalactamasa	P	96,0
	N	4,0
Cefoxitin	P	100,0
	N	0

Fuente: Datos tomados por el grupo investigador. 2016

Se encontraron 5 antibióticos 100% sensibles: Linezolid, Teicoplanina, Vancomicina, Nitrofurantoína y Daptomicina, y aparte de la Oxacilina, le bencilpenicilina también resultó 100% resistente. Llama la atención que en un caso hubo un valor “indeterminado”, y este fue para Clindamicina. Así mismo, se destaca que la concentración Oxa_Mic de mayor porcentaje fue: >=4, con 94,3%.

Gráfico 14. Perfil de sensibilidad/resistencia antibiótica



Fuente: Tabla 6

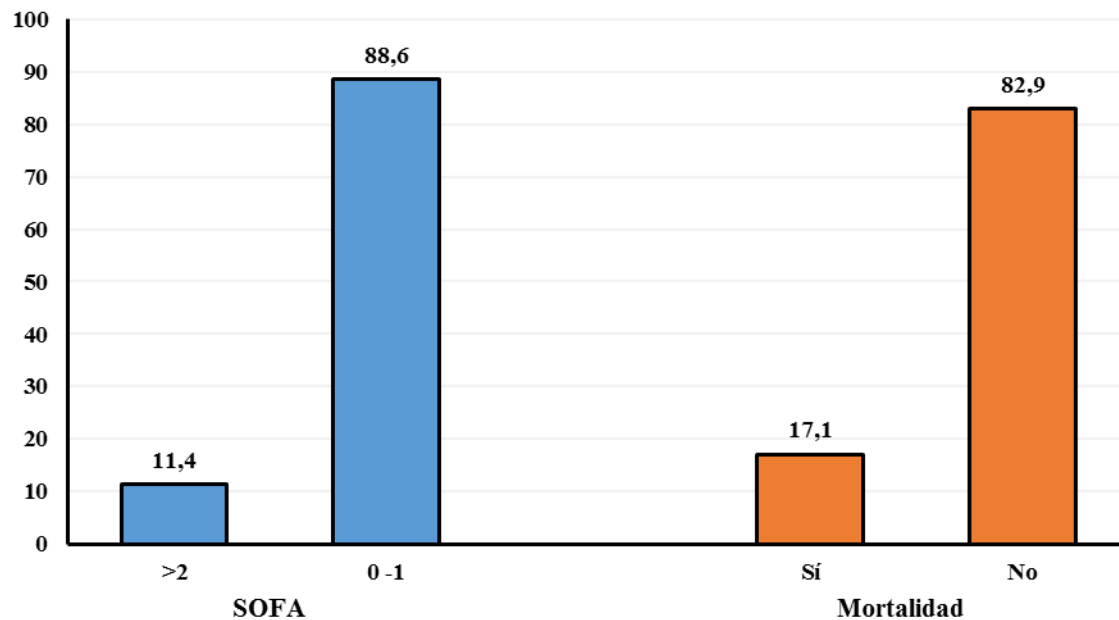
Tabla 7. qSOFA y Mortalidad

		% (n=35)
qSOFA	>2	11,4
	0 -1	88,6
Mortalidad	Sí	17,1
	No	82,9

Fuente: Datos tomados por el grupo investigador. 2016

La mayoría (88,6%) de sujetos tuvo un qSOFA entre 0 y 1, y con respecto a la mortalidad, el valor fue de 17,1%.

Gráfico 15. qSOFA y mortalidad



Fuente: Tabla 7

Tabla 8. Relación entre variables clínicas y sociodemográficas con fallecimiento

		Fallecimiento%		Fisher
		Sí	No	
Edad	19a38	12,5	87,5	0,662
	38y+	22,2	77,8	
Sexo	Fem	25,0	75,0	0,207
	Masc	6,7	93,3	
Comor-Bilidad	Sí	24	76	0,15
	No	0	100	
qSOFA	>2	75,0	25,0	0,01
	0-1	9,7	90,3	
Estancia hosp.	1a19	14,3	85,7	0,57
	20y+	28,6	71,4	
Días con AB	5a8	8,7	91,3	0,17
	>8	28,6	71,4	

Fuente: Datos tomados por el grupo investigador. 2016

Al relacionar las variables edad, sexo, presencia de comorbilidades, qSOFA, estancia hospitalaria y días con antibiótico, se encontró que hubo diferencias estadísticamente significativas entre qSOFA y mortalidad (Fisher<0,05), y aunque en el resto de casos las diferencias no resultaron significativas (en gran parte debido al tamaño muestral y a que solamente 6 sujetos fallecieron), se destaca el hecho que todos aquellos que presentaron al menos una comorbilidad fallecieron, y que esta fue mayor en las mujeres, en los que tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas y mayor número de días con antibióticos.

6. DISCUSIÓN

Diversos estudios han mostrado que la epidemiología del *S. Aureus MR* es variable. En el presente trabajo, si bien no se indican valores de prevalencia, se describe un número importante de pacientes, que en su mayoría también fueron resistentes a otros antibióticos, de manera semejante a lo reportado por Tiwari y cols., (38) y Rajaduraipandi y cols., (39): 72,1% y 63,6%, respectivamente, lo cual es una característica de *S. Aureus MR* (40).

En el rango de edad promedio de nuestro estudio fue de 39 años, adultos jóvenes correspondiente a lo reportado en la literatura (41), en cuanto al género predominó el sexo femenino en 57.1%.

En cuanto al lugar de hospitalización encontramos que el 82.9% fue en sala general, solo en 17.1% requirieron manejo en UCI, con una estancia promedio de 1-9 días (51.4%), teniendo en cuenta que el principal sitio de infección fue en piel, el tiempo de estancia corresponde a el tiempo de esquema antibiótico recomendado en la literatura (37).

Todos los aislamientos fueron sensibles a Vancomicina, Linezolid, Daptomicina y Nitrofurantoína, y la prevalencia de Resistencia inducible a la clindamicina entre los aislamientos fue de 9,1%, lo cual es concordante con algunos estudios como el de Yilmaz y cols., (42). La sensibilidad a trimetoprim/sulfametoxazol, clindamicina encontramos de 87.1% y 76,5%, con rango menor al reportado en la literatura (44), estos agentes pueden usarse como tratamiento oral para las infecciones no complicadas con *S. Aureus MR*; sin embargo, debe ser evaluada según su exposición a macrólidos, para considerar la resistencia inducible positiva o negativa con la realización del D-test y evitar el fracaso terapéutico.

S. Aureus MR se debe principalmente al mecanismo de resistencia clásico codificado por el gen *mecA*, que es la alteración de las proteínas de unión a penicilina (PBP2a o PBP2') en la pared celular bacteriana, confiriendo baja afinidad por los antimicrobianos con anillo β -lactámicos. Existen otros tipos de resistencia como la hiperproducción de penicilinasas (β -lactamasa positivo) mediada por plásmidos que hidrolizan lentamente la oxacilina y la meticilina generando resistencias límites para estos grupos terapéuticos.

En el presente estudio, 96% de los aislamientos también eran productores de β -Lactamasa. Esto es semejante a estudios como el de Haq y cols., (43). Además, se encontró que el 100% de los aislamientos fueron positivos en la prueba de disco con cefoxitin conforme a los lineamientos del National Committee for clinical Laboratory Standards (NCCLS) de su uso como el mejor inductor de expresión del gen *mecA*.

Según el tipo de cultivo encontramos que la mayoría en un 68,6% fue de secreción que corresponde a infección de piel y tejidos blandos y el sitio con mayor frecuencia de aislamiento fue miembro inferior 58.3%, similar a los hallazgos de Talan y cols (44).

En la relación de variables edad, sexo, comorbilidades, qSOFA, estancia hospitalaria, días antibiotico con mortalidad, se encontraron diferencias estadísticamente significativo entre qSOFA y mortalidad, datos similares al estudio de Haydar y cols. (45), donde se habla que el qSOFA es una buena herramienta como predictor de mortalidad relacionado con sepsis.

S. Aureus MR se propaga rápidamente por manos de personal médico dentro del ambiente hospitalario. El uso múltiple y prolongado de antibióticos, así como la hospitalización prolongada son otros factores importantes que hacen del hospital un lugar ideal de transmisión y perpetuación de hospital. Prevenir la colonización y la infección sigue siendo la forma eficaz de controlar la propagación de *S. Aureus MR* y medidas simples como el aislamiento y la aplicación estricta del lavado de manos es la forma más efectiva de reducir la propagación de este patógeno en el hospital.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados del presente estudio muestran un alto número de casos de *S. Aureus MR*. La mayoría de ellos eran adultos jóvenes, con estancias hospitalarias variables, en los que se empleó terapia combinada.

En las opciones de tratamiento de forma empírica se inició manejo con medicamentos alternativos principalmente clindamicina, seguido por manejo de primera línea con vancomicina, además predominó la terapia combinada, con menor rotación de antibiótico posterior al aislamiento. Esto plantea un problema para el tratamiento antibiótico de las infecciones por *S. aureus meticilino resistente*, pues se debe dirigir tratamiento con los medicamentos de elección los glicopéptidos en monoterapia y uso de drogas alternativas según perfil de sensibilidad.

Por lo tanto, la principal recomendación de este estudio es concientizar a la población medica sobre la presencia de este germen como uno de los principales agentes en las infecciones de piel y tejidos blandos, en pacientes sin factores de riesgo, esto para dar un manejo antibiótico empírico dirigido a este, para evitar complicaciones sistémicas, mayores días de estancia hospitalaria, además en el manejo ambulatorio considerar la clindamicina, trimetoprim/sulfametoxazol según el perfil de sensibilidad reportado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lowy F. Staphylococcus Aureus Infections. The New England Journal of Medicine. 1998; Volumen 339(Número 8):520-532.
2. Deurenberg R, Stobberingh E. The evolution of Staphylococcus aureus. Infection, Genetics and Evolution. 2008;8(6):747-763.
3. Leal A, Eslava J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M, Grebo. Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana, en instituciones de tercer nivel de Bogotá, Colombia. Rev Salud Pública. 2006;8(Supl 1):59-70.
4. Lowy F. Staphylococcus Aureus Infections. The New England Journal of Medicine. 1998; Volumen 339(Número 8):520-532.
5. Suárez C, Kattán J, Guzmán A, Villegas M. Mecanismos de resistencia a carbapenems en P. aeruginosa, Acinetobacter y Enterobacteriaceae y estrategias para su prevención y control. Infectio. 2006;10:85-93.
6. Lucet J, Chevret S, Decré D, Vanjak D, Macrez A, Bédos J, et al. Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. Clin Infect Dis. 1996;22:430-6.
7. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Revista Panamericana de Salud Pública. 2001;10(4):284-293.
8. Espinosa C, Castillo JS, Cortés JA, Leal AL. Cúal es el perfil de resistencia de Cocos Gram positivos aislados en los hospitales en Colombia, 2001-2007. Acta Med Colomb 2008;33:1.
9. Grupo GREBO. Boletín Informativo Número 8, Bogotá, 2016, ISSN. Bogotá: GREBO; 2016.
10. Sopena N, Sabrià M. Staphylococcus aureus resistente a la meticilina. Medicina Clínica. 2002;118(17):671-676.
11. Espinosa C, Cortés J, Castillo J, Leal A. Revisión sistemática de la resistencia antimicrobiana en cocos Gram positivos intrahospitalarios en Colombia. Biomédica. 2011;31(1):27.
12. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by Staphylococcus aureus. Arch Intern Med. 1998;158:182-9.

13. Londoño JF, Ortiz GM, Gaviria AM. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en personal de la unidad de terapia intensiva de la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín. *Infectio*. 2006;10:160-6.
14. Whitby M, McLaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A meta-analysis. *Med J Aust*. 2001;175:264-7.
15. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:53-9.
16. Haessler S, Mackenzie T, Kirkland KB. Long-term outcomes following infection with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2008;69:39-45.
17. Leal AL, Eslava-Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M. Endemic tendencies and bacterial resistance markers in third-level hospitals in Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2006;8(Suppl.1):59-70.
18. Granados G, Londoño H, Vargas M, Arango J, Benítez F, Barciela E, et al. Epidemiología de la bacteriemia asociada a catéteres endovasculares en 35 unidades de cuidados intensivos de Colombia. *Acta Colombiana de Cuidados Intesivos*. 2009; 9 (1): 36-42.
19. Gomes A, Sanches I, Aires de Sousa M, Castaneda E, de Lencastre H. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombian hospitals: dominance of a single unique multidrug-resistant clone. *Microb Drug Resist* 2001; 7: 23–32.
20. Cruz C, Moreno J, Renzoni A, Hidalgo M, Reyes J, Schrenzel J, et al. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Colombian hospitals over 7 years (1996–2003): emergence of a new dominant clone. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 457–462.
21. Alvarez C, Barrientos O, Leal A, Contreras G, Barrero L, Rincón S, et al. Community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 2000–2001.
22. Cortés J, Gómez C, Cuervo S, Leal A, GREBO. Implicaciones en salud Pública de *Staphylococcus aureus* metilino resistente adquirido en la comunidad en Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2007; 9:448–454.

23. Buitrago G, Cortés JA, Castillo JS, Leal AL, Sánchez R, Alvarez CA. Emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina con perfil comunitario en hospitales de Bogotá. *Infectio*. 2008;12:64.
24. Escobar J, Moreno J, Díaz P, Castro B, Leal A, Vanegas N. Caracterización molecular de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC) en Colombia. *Infectio* 2008; 12: 72.
25. Vesga O, Toro JM. Sepsis por *Staphylococcus aureus*: estudio descriptivo de 61 casos. *Acta Med Colomb*. 1994; 19: 116–124.
26. Jiménez JN, Correa M, Rúa A, Zapata M, Riaño R, Báez P, et al. Detección molecular de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) colonizando manos de individuos de la población general. *Infectio*. 2008; 12: 73.
27. Ospina S. Comunicación personal. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, 2008.
28. Zuazo JL. El recurso microbiológico en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas. En: Llop A, Valdés M, Zuazo J. *Microbiología y Parasitología Médicas*. La Habana: ECIMED; 2001. p. 571 – 80.
29. Castillo JS, Leal AL, Cortés JA, Álvarez CA, Sánchez R, Buitrago G, et al. Mortality among critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: A multicenter cohort study in Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2012;32:343-50.
30. Barrero, Liliana I. Castillo, Juan S. Leal, Aura L. Sánchez, Ricardo, Cortés, Jorge A. Álvarez, Carlos A. González Andrés L. Impacto económico de la resistencia a la meticilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá. *Biomédica* 2014;34:345-53.
31. Que Y, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (incluido el síndrome del shock tóxico). En: Mandell, Douglas, Bennett. *Enfermedades infecciosas Principios y práctica*. Vol.1. Octava edición. España: Elsevier España, S.L.U. 2016. p. 2356 – 2392.
32. Lowy F. *Staphylococcus Aureus* Infections. *The New England Journal of Medicine*. 1998; Volumen 339(Numero 8):520 - 532.
33. Deurenberg R, Stobberingh E. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution*. 2008;8(6):747-763.

34. Cadena J, Thinwa J, Walter E, et al. Risk factors for the development of active methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in patients colonized with MRSA at hospital admission. *American Journal of Infection Control* 2016; 44:1617-21.
35. Aires de Sousa M, de Lencastre H. Bridges from hospitals to the laboratory: genetic portraits of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 40:101–111.
36. Cadena J, Thinwa J, Walter E, et al. Risk factors for the development of active methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in patients colonized with MRSA at hospital admission. *American Journal of Infection Control* 2016; 44:1617-21.
37. Liu C, Bayer A, Cosgrove S, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2011;19(3):207-209
38. Tiwari H K, Sapkota D, Sen M R. High prevalence of multidrug-resistant MRSA in a tertiary care hospital of northern India. *Infection and Drug Resistance* 2008;1: 57–61.
39. Rajadurai pandi K, Mani KR, Panneerselvam K, M Mani, M Bhaskar, P Manikandan. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A multicentre study. *Ind J Med Microbiol* 2006; 24:34–8
40. Assadullah S, Kakru DK, Thoker MA, Bhat F A, Hussain N, Shah A. Emergence of low level vancomycin resistance in MRSA. *Indian J Med Microbiol* 2003; 21:196–8.
41. Moran G, Krishnadasan A, Gorwitz R, Fosheim G, McDougal L, Carey R et al. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(7):666-674.
42. Yilmaz G, Aydin K, Iskender S, Caylan R, Koksai I. Detection and prevalence of inducible clindamycin resistance in staphylococci. *J Med Microbiol* 2007; 56: 342-5.
43. Haq E, Shahriar, M., Haq, A., Gomes, B. C., Hossain, M. M., Razzak, M. A et al. Prevalence of β -lactamase producing and non-producing methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in clinical samples in Bangladesh. *Journal of Microbiology and Antimicrobials* 2011; 3(5):112-8.

44. Talan D, Krishnadasan A, Gorwitz R, Fosheim G, Limbago B, Albrecht V et al. Comparison of *Staphylococcus aureus* From Skin and Soft-Tissue Infections in US Emergency Department Patients, 2004 and 2008. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(2):144-149.
45. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of qSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017.

ANEXOS

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Diseño Proyecto								
Aprobación Propuesta								
Recolección Datos								
Análisis información, discusión, conclusiones								
Revisión, entrega								
Presentación y aprobación								

ANEXO 2. PRESUPUESTO

Rubro	Unidad	Cantidad	Costo unitario	Costo total	Cofinanciación		
					Financiado		Autofinanciación
					Universidad	Clínica	
Talento Humano							
Profesional Auditor	Horas de trabajo	80 horas	\$12.500	\$1.000.000			\$1.000.000
Asesor	Horas de asesorías	40 horas	\$12.500	\$500.000	\$500.000		
Materiales y equipos							
Impresión Plantillas lista de chequeo	Hojas	20 hojas	\$100	\$2.000			\$2.000
Papelería	Resmas	1 paquete	\$12.300	\$12.300			\$12.300
Impresión informe	Hojas	2 paquetes x 50 hojas impresas	\$100	\$10.000			\$10.000
CP/Internet	Horas de navegación	50 horas	\$1.000	\$50.000			\$50.000
Infraestructura							
Oficina / aula	Alquiler de espacio físico	5 horas	\$200.000	\$1.000.000	\$1.000.000		
Servicio de UCI, Hospitalización	Horas de uso del servicio	20 horas	\$200.000	\$2.000.000		\$2.000.000	
Transporte							
Transporte urbano	Hora vehículo	8 al mes	\$35.000	\$1.120.000			\$1.120.000
Difusión y comunicación							
Empaste trabajo final y CD	Original y copia	2	\$30.000	\$60.000			\$60.000
Subtotales					\$1.500.000 (26.06%)	\$2.000.000 (34.75%)	\$2.254.300 (39.17%)
Total					\$5.754.300		